Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Rostock.
Direktor: Professor Dr. Keeser.

Zur Pharmakologie des Cocains.

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät der Universität Rostock
vorgelegt von

Hans Krolls
Hamborn/Rhein.

Rostock
Winterbergs Buchdruckerei
1932.

Referent: Professor Dr. Keeser.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen lieben Eltern

gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549208_0049

Das Alkaloid Cocain wird aus den Blättern Erythroxylon Coca Lam. (Familie der Erythroxylaceae), einem dem gemeinen Schwarzdornstrauch (Prunus spinosa) gleichenden Busch mit glänzenden grünen Blättern, weissen Blüten und scharlachroten Steinfrüchten, gewonnen, der in Peru und Bolivia heimisch ist, jetzt aber auch in anderen Gegenden Südamerikas angebaut wird. Das Holz ist rot, und so erklärt sich der Name Erythroxylon. Nach den Untersuchungen von Dragendorff [1]) findet sich Cocain auch in mehreren anderen, in Südamerika und auf Java wildwachsenden Erythroxylonarten, jedoch nur in verhältnismässig geringer Menge.

Die Cocablätter spielten für die Indianer Südamerikas dieselbe Rolle, wie Opium und der indische Hanf in Asien und Afrika. Die Indianer Perus betrachteten nach zahlreichen älteren Reisebeschreibungen Coca als ein unentbehrliches Genussmittel. Die Blätter wurden gekaut, gelegentlich auch als Infus bezw. Tee zubereitet und getrunken. Als Motiv für das Cocakauen wird angegeben, dass es »den Hungrigen sättige, dem Müden neue Kräfte verleihe und den Unglücklichen seine Sorgen vergessen lasse«. Schon 1532, als Franz Pizarro in das Innere Perus vordrang, war der Gebrauch der Cocablätter als Genussmittel dort weit verbreitet; auch in dem religiösen Kultus der Inkas spielten die Cocablätter eine bedeutende Rolle. Bei dem regelmässigen Cocakauen der Indianer sollen täglich etwa 30—45 g der Cocablätter verbraucht werden, was etwa einer Menge von 0,2 g Cocain entsprechen würde. Ebenso wie bei den mässigen Opiophagen Indiens und Persiens, so soll auch bei den Indianern dieser mässige Cocaingenuss nicht zu Gesundheitsschädigungen führen. Leidenschaftliche Cocakauer, die sog. Coqueros, die 300 bis 400 g der Blätter täglich zu sich nehmen, sollen dagegen einen unsicheren und schwankenden Gang, schlaffe Haut von graugelber Färbung, hohle, glanzlose Augen, zitternde Lippen, stumpfes, apathisches Wesen und Charakterveränderungen aufweisen. (Tschudi [2]) Pöppig [3])).

Wöhlers Schüler Niemann [4]) glückte es 1860, das Cocain in reinem, kristallinischen Zustand aus den Cocablättern darzustellen. Die empirische Formel des Cocains $C_{17}H_{21}NO_4$ wurde bestimmt und beobachtet, dass Cocain beim Kochen mit Mineral-

säuren in Methylalkohol, Benzoesäure und eine neue Base Ekgonin zerfällt (s. auch Lossen [5]). Ausser dem Cocain enthalten die Cocablätter noch andere Alkaloide, so z. B. Hygrin und Cuskhygrin, die sich als Pyrrolidinderivate erwiesen. Diese Nebenalkaloide haben jetzt grosse Bedeutung erlangt, da man gelernt hat, aus dem Gemisch der Rohalkaloide das Ekgonin zu gewinnen, das dann durch Methylieren und Benzoylieren in Cocain übergeführt wird.

Durch Willstätters [6]) Untersuchungen ist die Konstitution des Cocains aufgeklärt; es ist der Methylester des benzoylierten Ekgonins. Ekgonin ist Tropinkarbonsäure. Cocain kann synthetisch aufgebaut werden. Es ist aus einem am N methylierten Pyrrolidin und einem am N methylierten Piperidin entstanden zu denken; zusammengeschoben ergeben diese beiden Ringe einen aus 7C-Atomen gebildeten Ring, das Tropan, dessen Alkohol das Tropin ist. Tropin mit einer benachbarten Karbonsäure ist das Ekgonin. Cocain ist der Benzoyl-Ekgonin-Methylester.

Ueber die Wirkungen des Cocains auf Pflanzen, Amöben, Infusorien und niedere Tiere, sowie auf verschiedene isolierte Zellen höherer Tiere (Flimmerepithel, weisse Blutkörperchen, Spermatozon) liegt eine grosse Reihe von Untersuchungen vor, deren Ergebnisse aber z. T. widerspruchsvoll sind. Nach Poulsson [7]) scheint es nach all diesen Berichten am wahrscheinlichsten zu sein, dass Cocain auf alle lebenden Elemente zunächst erregend wirkt. Dieses erste Stadium ist meist kurz und oft wenig ausgesprochen und tritt nur in Erscheinung, wenn mit sehr kleinen Dosen gearbeitet wird. Später wirkt es dann lähmend. Bei Anwendung starker Lösungen sind die Lähmungssymptome vorherrschend, und es scheint dann das Cocain als generelles Protoplasmagift zu wirken. Die erregende Wirkung schwacher und die lähmende Wirkung stärkerer Cocainlösungen zeigte sehr deutlich ein Versuch von Albertoni [8]). Brachte man einem in Rückenlage mit offenem Mund fixierten Frosch Kohlepartikelchen auf den Gaumen, so wurden sie durch die Bewegung der Flimmerhaare ziemlich rasch nach dem Schlund befördert. Eine minutenlange Einwirkung von 0,5 % und stärkerer Cocainlösung hemmte die Bewegung, während 0,25 %ige Lösung die Wanderung der Kohlepartikelchen deutlich beschleunigte. Während bei niederen Lebewesen nach allen vorliegenden Untersuchungen das Cocain, wie erwähnt, den Charakter eines allgemeinen Protoplasma- oder Zellgiftes hat, erweist es sich, je höher man in der Tierreihe aufsteigt, mit dem Fortschreiten der

Entwickelung vieler funktionell verschiedener Gewebe als ein spezifisches Nervengift. Im Gegensatz zu anderen Alkaloiden, die mehr oder minder deutlich bestimmte Teile des Zentralnervensystems bevorzugt oder ganz isoliert angreifen wie Atropin, Pilocarpin, Strychnin oder Curare u. a., erstrecken sich die Wirkungen des Cocains auf das ganze Nervensystem. Am empfindlichsten reagiert allerdings auf Cocain das Zentralnervensystem, und in der Verdünnung, in der das resorbierte Alkaloid im Blute zirkuliert, ruft es fast ausschliesslich Symptome zentralen Ursprungs hervor. Die sensiblen Nerven behalten selbst bei vorgeschrittener Vergiftung ihre Erregbarkeit.

Das Charakteristische des Cocains ist seine örtlich lähmende Wirkung, und diese lokalanästhesierenden Eigenschaften sind es, denen Cocain seine Bedeutung in der Therapie verdankt. Diese Lähmung der sensiblen Nervenendigungen wurde bereits von den ersten Entdeckern des Alkaloids gefunden, blieb aber lange Zeit von der praktischen Medizin unbeachtet. Schon Wöhler [9]) erwähnte 1860, dass das Alkaloid von bitterem Geschmack sei und auf die Zungennerven eine eigenartige Wirkung ausübe, sodass die Berührungsstelle wie betäubt und fast gefühllos wäre. Aber erst 1884, als Koller [10]) fand, dass Augenoperationen mit Hilfe von Cocain schmerzlos ausgeführt werden können, wurde das Cocain als Lokalanaesthetikum bekannt und zu einem unentbehrlichen Heilmittel für die Medizin. Das Cocain wirkt nicht durch die intakte Haut hindurch, sondern lähmt auf Wundflächen, Schleimhäuten und serösen Häuten im Subkutangewebe usw. die sensiblen Nervenendigungen, sodass Empfindungslosigkeit eintritt. Diese Wirkung dauert nur solange, wie die Nerven von der Lösung umspült werden; sie hält länger an, wenn der Blutstrom durch Abkühlung, Ligatur oder durch Adrenalinzusatz zu der Cocainlösung gehemmt ist. Die lähmende Wirkung auf die sensiblen Nervenendigungen geschieht schon durch sehr kleine Cocainmengen; noch bei einer Verdünnung von 1 : 20000 wird eine kurzdauernde Aufhebung der Schmerzempfindung hervorgerufen (Braun [11]), Heinze [12])). Sehr wertvoll ist, dass durch das Cocain keine Schädigungen des Gewebes, wie Entzündungen oder Nekrosebildungen, hervorgerufen werden. Auch die Leitung in sensiblen Nerven wird durch Cocain unterbrochen; den Beweis hierfür erbrachte Torsellini [13]), der zeigen konnte, dass nach Applikation einer 1 %igen Lösung auf den Ischiadicus des Frosches die betreffende Extremität ohne Schmerzäusserungen amputiert

werden kann. Korts [14]) fand, dass das Cocain, auf den Verlauf eines gemischten Nerven appliziert, zuerst die sensible, dann aber auch die motorische Leitung unterbricht. Langley und Dickinson [15]) prüften den Einfluss von Cocainlösung auf das sympathische Nervensystem und fanden nach Bepinselung des Halssympathikus bei Kaninchen mit einer 1 %igen Cocainlösung auch hier eine Aufhebung der Leitung. Francois Franck [16]) bezeichnet das Cocain als ein »poison paralysant banal«, das motorische und sensitive Nervenenden peripherer Nerven jeder Art, Nervencentra, Muskelzellen, Drüsenzellen, Flimmerepithel, weisse Blutkörperchen, Mikroben, kurz alles lebende Protoplasma, mit dem es in ausreichender Konzentration in Berührung kommt, lähmt. Ferner wies Francois Franck nach, dass auch bei den Nervenstämmen der Lähmung eine kurzdauernde Erhöhung der Empfindlichkeit vorausgeht. Nach Poulsson (l. c.) gilt für alle Zellen, Gewebe, niedere Organismen dasselbe. Ueberall wirkt Cocain zunächst erregend, darauf folgt eine Phase der Lähmung und zuletzt, wenn soviel von dem Alkaloid verschwunden ist, dass es nur noch in einer excitierenden Konzentration zugegen ist, erhält man wieder ein Stadium erhöhter Erregbarkeit. Wenn auch zweifellos das Cocain ein allgemeines Protoplasmagift ist, so ist aber doch die Wirkung auf einzelne Gewebselemente bevorzugt; wie bereits erwähnt, reagiert das Zentralnervensystem empfindlicher als die peripheren Apparate, ausserdem wird von diesen letzteren die sensible Leitung früher aufgehoben und kommt später wieder in Gang als die motorische. Man nimmt an, dass das Cocain eine grössere Affinität zu den sensiblen Fasern habe als zu den motorischen — möglicherweise deshalb, weil die chemische Zusammensetzung der beiden Faserarten eine verschiedene ist. Belege für diese Anschauung fehlen allerdings vorläufig noch.

Ueber die Wirkung des Cocains auf die Blutgefässe liegt eine grosse Zahl z. T. widersprechender Angaben vor, aus denen aber im ganzen nach Poulsson (l. c.) hervorgeht, dass in isolierten Organen Cocain hauptsächlich Dilatation erzeugt, während im lebenden Gewebe, das seine normale Zirkulation hat, die Gefässverengerung überwiegt. So tritt nach Applikation von Cocainlösung auf die Schleimhäute der Nase, des Rachens, des Kehlkopfes usw. eine starke Arterienkontraktion ein. Die Schleimhäute sehen weisslich aus und schrumpfen, geschwollene Schleimhäute werden zum Abschwellen gebracht.

Besonders interessant und von grossem pharmakologischen bezw. physiologischen Interesse sind die Wirkungen des Cocains auf das Auge. Tropft man einige Tropfen einer 2—3 %igen Cocainlösung ins Auge, so tritt zunächst leichtes Brennen, dann ein Gefühl von Kälte und Trockenheit auf und nach etwa 5 Minuten sind Conjunktiva und Cornea anaesthetisch. Etwas später wird das Auge blass, da alle seine oberflächlichen Gefässe sich kontrahieren, auch die Iris wird anämisch; etwa eine Viertelstunde nach dem Eintropfen erweitert sich die Pupille und nimmt ungefähr eine halbe Stunde lang an Grösse zu. Nach Verlauf von etwa 1 Stunde geht die Pupillenerweiterung langsam zurück, doch bleibt die Pupille für 6—8 Stunden grösser als in dem nicht mit Cocain behandelten Auge. Ausserdem kommt es noch zu einer Protrusio bulbi, und die Lidspalte erweitert sich durch Kontraktion des Müller'schen Lidmuskels. Diese Symptomtrias, Erblassen des Auges, Mydriasis und Klaffen der Lidspalte, tritt nicht nur bei lokaler Applikation auf, sondern auch dann, wenn das Alkaloid in genügender Konzentration resorbiert wird. Sie kommt zustande durch die Einwirkung des Alkaloids auf die Sympathikusendigungen im Auge und bleiben aus, wenn das oberste Halsganglion exstirpiert ist und so lange Zeit vergangen ist, dass die sympathischen Nerven, die hier ihre trophischen Zentren haben, degeneriert sind (Poulsson l. c.). Diese Cocainsymptome entsprechen also denen, die durch elektrische Sympatikusreizung hervorgerufen werden können. Man hat daher die Cocainwirkung als eine Reizung der sympathischen Nerven oder Nervenendigungen des Auges aufgefasst. Dagegen spricht allerdings, dass Cocain sonst peripheren Nerven gegenüber als ein lähmendes Gift auftritt, das nur vorübergehend eine initiale Erregung verursacht. Neuerdings wird daher vielfach die Cocainmydriasis als Lähmung normaler Hemmungen der Empfindlichkeit des dilatatorischen Apparates aufgefasst, besonders deswegen, weil Adrenalin nur am vorher cocainisierten Auge maximale Pupillenerweiterung hervorbringt. Die resorptiven Wirkungen des Cocains erstrecken sich auf das Zentralnervensystem, das erst erregt und dann gelähmt wird. Das resorbierte Alkaloid kreist im Blut in zu grosser Verdünnung, um Nervenendigungen oder Nervenstämme lähmen zu können. Das erste Zeichen bei der Resorption ist meist eine psychische Erregung, die um so stärker ist, je höher die betreffende Tierart in der Tierreihe steht und die beim Menschen demgemäss am ausgesprochensten auftritt. Langlois

und Richet [17]) stellten eine Tabelle auf, die zeigt, wie die giftig wirkenden Dosen mit steigendem Hirngewicht (relativ im Verhältnis zum Körpergewicht) steigen. Auch die motorischen Gebiete des Gehirns zeigen, wie aus Tierversuchen hervorgeht, eine erhöhte Empfindlichkeit gegen elektrische Reize. Bei sehr hohen Dosen gehen Erregung, Unruhe und Bewegungsdrang in heftige Konvulsionen und Krämpfe zerebralen Ursprungs über. Rasche Atmung, Zirkulationsveränderungen und die bereits beschriebenen Augensymptome zeigen, dass auch das verlängerte Mark und der N. sympathikus von der Cocainwirkung mitbetroffen werden. Auch das Rückenmark wird von der Wirkung des Alkaloids ergriffen; erhöhte Reflexe bis zu spinalen Krämpfen, die an den Strychnintetanus erinnern, kommen zur Erscheinung. Später bilden sich dann Lähmungen aus, die auf die Excitationssymptome folgen. Durch die Mischung gleichzeitiger Erregungs- und Lähmungszustände verschiedener Abschnitte des Zentralnervensystems erscheint das Bild der Cocainvergiftung oft ausserordentlich kompliziert. Bei Kaltblütern sind Erregung und Krämpfe meist weniger ausgesprochen, die Lähmungen überwiegen hier. Der Tod tritt entweder durch allgemeine Erschöpfung während eines Krampfanfalles ein oder durch Versagen des Kreislaufs oder der Respiration im Stadium der Lähmung. Die leichte Vergiftung beim Menschen, wie sie gelegentlich nach Pinselung von Schleimhäuten usw. auftritt, äussert sich oft nur in Blässe, Uebelkeit, Flimmern vor den Augen, Schwindel, raschem Puls, Ohnmacht, also im wesentlichen in vasomotorischen Symptomen, die zeigen, dass oft der Sympathikus der erste Angriffspunkt des Alkaloids sein kann. Bei schwerer Vergiftung ist, wie bereits erwähnt, das Symptombild ein ausserordentlich buntes, der Tod scheint dabei fast stets durch Respirationslähmung einzutreten (Poulsson l. c.). Die toxischen resp. letalen Dosen für den Menschen lassen sich nicht genau angeben. Schwere Vergiftungen und sogar der Tod können bereits nach wenigen Centigramm eintreten, und andererseits können viel grössere Dosen ohne ernstere Störungen vertragen werden. Man nimmt daher vielfach eine verschiedene individuelle Disposition als Ursache für die wechselnde Giftdosis an.

Bei schweren Cocainvergiftungen wird meist eine starke Cyanose beobachtet, die man aber nicht damit erklären kann, dass Cocain direkt auf das Blut einwirkt, sondern die sich als Folge der Atmungsstörungen durch Cocain erklärt. Zwar bewirkt Cocain im Reagenzglas Haemolyse, jedoch nach den bisherigen Untersuchungen

erst in Konzentrationen, wie sie im Blute lebender Tiere nicht vorkommen können. Die weissen Blutkörperchen werden gleich den Amöben im Reagenzglas von Cocain gelähmt (s. Poulsson l. c.). Organe mit glatter Muskulatur (Magen, Darm, Harnblase, Uterus) werden durch Cocain zunächst erregt, dann gelähmt. Besonders bei Anwendung kleiner Cocainmengen wurde Tonusanstieg und Vergrösserung der automatischen Kontraktionen bezw. tetanischer Krampf beobachtet, während stärkere Konzentrationen Tonusnachlass und Stillstand verursachten. Der Angriffspunkt des Cocains wird dabei von Waddel [18]) in die Muskulatur verlegt, da er fand, dass Cocain am Vas deferens wirksam war, obwohl die parasympathischen Nerven durch Atropin und die sympathischen durch Ergotoxin gelähmt waren.

Die Wirkung des Cocains auf das Froschherz ist in gewisser Weise der Digitaliswirkung ähnlich. Nach Pachou und Moulin [19]) tritt systolischer Ventrikelstillstand ein, wenn man auf das freigelegte Herz eines Frosches einige Tropfen einer 1 %igen Cocainlösung bringt, und ebenso, wenn man das Cocain intramuskulär injiziert. Bei Säugetieren bewirkt intravenöse Injektion hoher Cocaindosen Blutdruckabfall und Tod, kleine Dosen führen zu Blutdrucksteigerung und Tachykardie. Die Pulsbeschleunigung wird als Acceleransreizung angesehen, da Vagusreizung auch bei vorgeschrittener Vergiftung die Pulsfrequenz herabsetzt. Die Blutdrucksteigerung erklärt sich z. T. aus der Pulsbeschleunigung, beruht aber sicher auch auf einer Erregung des Gefässnervenzentrums. Nach Durchschneidung des Halsmarkes ist keine Steigerung des Blutdrucks durch Cocain zu erreichen. Auch das Atemzentrum wird zu Beginn der Cocainvergiftung gereizt und äussert sich in rascher Atmung. Nach grossen Dosen ist zwar die Frequenz deutlich erhöht, doch werden die Atembewegungen oberflächlich. Später tritt Lähmung des Atemzentrums ein, Cheyne-Stoke'sches Atmen setzt ein und, falls nicht während eines langdauernden Tetanusanfalles der inspiratorische Stillstand des Brustkorbs unmittelbar den Tod herbeiführt, erfolgt der Exitus infolge der allmählich zunehmenden Lähmung des Atemzentrums.

An inneren Organen wird besonders die Leber angegriffen, wie Versuche bei verschiedenen Tieren zeigten. Nach Ehrlich [20]) findet man bei Mäusen während akuter oder subakuter Cocainwirkung die Leber stets erheblich vergrössert, blass und mit haemorrhagischen Partien. Mikroskopisch finden sich eine vacuoläre Degeneration, Glykogenarmut und Verfettungsprozesse sowie

Nekroseprozesse grösserer Leberpartien. Auch bei Kaninchen wurden ähnliche Leberveränderungen gefunden (Poulsson l. c.).

In den alten Berichten über den Einfluss des Cocakauens auf die Indianer Perus wurde immer wieder die Steigerung der Körperkräfte und der Ausdauer hervorgehoben. Ältere Experimentatoren stellten verschiedentlich fest, dass kleine Cocaindosen das Müdigkeitsgefühl verminderten und dass die Ausführung körperlicher Arbeit erleichtert würde. Nach grossen Dosen stellten sich Unlust zu Anstrengungen und Ruhebedürfnis ein. Besonders die Untersuchungen Mossos [21]) sind hier erwähnenswert, aus denen hervorgeht, dass eine innerliche Gabe von 0,1 g einen sehr günstigen Einfluss auf die Muskelarbeit hat. So war der ermüdete Muskel unter Cocain fähig, ein mehrfach grösseres Arbeitsquantum als ohne Cocain zu leisten. Aus seinen Versuchen geht aber weiter hervor, dass im wesentlichen nur die willkürliche Muskelarbeit gefördert wird, während der günstige Einfluss auf die durch elektrische Reizung ausgelöste nur gering war. Die Wirkung des Cocains auf die Muskelarbeit ist also wohl mehr zentraler Natur; es ist kaum wahrscheinlich, dass die Muskelsubstanz ausserdem noch direkt durch Cocain erregt wird. Isolierte glatte oder quergestreifte Muskeln werden nach Berthold [22]) ebenso wie andere Gewebselemente gelähmt, wenn man sie in eine Cocainlösung legt. Piccini [23]) fand allerdings, dass Cocain in genügend kleinen Dosen eine deutliche Erhöhung der Muskelleistung des isolierten Froschmuskels herbeiführt. In neuerer Zeit berichtet Herbst [24]), dass die Leistungsfähigkeit bei der Ausführung einer körperlichen Arbeit nach Einnahme von Cocain beträchtlich erhöht wird; im Höchstfalle konnte eine Vergrösserung der Arbeitsleistung um 177 % gefunden werden. Der Energieverbrauch für eine Arbeitsleistung ohne und mit Cocain scheint dabei nur geringe Unterschiede aufzuweisen. Es zeigte sich aber, dass unter Cocain die Erholung nach Beendigung der Arbeit schneller abläuft als ohne Cocain, d. h. der Sauerstoffverbrauch kehrt eher auf den Ruhewert zurück als ohne Cocain. Herbst erklärt die Steigerung der Leistungsfähigkeit z. T. mit der gefundenen Beschleunigung der Erholungsvorgänge, in der Hauptsache jedoch mit der zentralen Ausschaltung des Ermüdungsgefühles.

Besonders interessiert hat von jeher die Frage, ob und in welcher Richtung durch Cocaingenuss die Stoffwechselvorgänge im Organismus beeinflusst werden. An eine solche Möglichkeit

musste gedacht werden, da nach alten Reisebeschreibungen die Indianer Südamerikas imstande waren, den ganzen Tag nüchtern zu arbeiten, wenn man ihnen nur ihre Cocablätter liess. Hierher gehören auch die bereits erwähnten Befunde über die Steigerung der Muskelleistung unter Cocaingenuss, die ebenfalls den Gedanken nahelegen mussten, dass Aenderungen im Stoffwechsel hierbei eine Rolle spielen könnten. Die oft festgestellte Tatsache, dass das Nahrungsbedürfnis durch die Einnahme von Cocain per os bezw. durch das Kauen von Cocablättern herabgesetzt wird, erklärte sich zwanglos nach der Entdeckung der lokalanästhesierenden Eigenschaften des Cocains dadurch, dass das Hungergefühl infolge der Berührung des Cocains mit den sensiblen Nerven der Magenschleimhaut unterdrückt wird. Die Vermutung, dass die Cocablätter selbst ein hochwertiges Nährmittel seien oder dass sie als ein den ganzen Stoffwechsel verlangsamendes Sparmittel wirkten, konnte in Tierversuchen nicht bestätigt werden. Parallelversuche mit hungernden Tieren, von denen einige verschiedene Präparate von Cocablättern oder direkt Cocain bekamen, andere nicht, zeigten, dass bei mässigen Dosen die Cocaintiere gleichzeitig mit den Kontrolltieren starben; bei hohen Cocaindosen trat der Tod sogar früher ein als bei den Kontrolltieren. Underhill und Black [25]) fanden, dass bei Hunden, die im Stickstoffgleichgewicht standen, täglich Dosen von 10 mg pro kg keinen Einfluss auf den Stickstoffumsatz oder die Ausnützung des Fettes hatten; 15 mg täglich verringerten die Ausnützung des Fettes und liessen das Körpergewicht sinken, und 20 mg täglich bewirkten, dass auch die Stickstoffbilanz negativ wurde und dass das Körpergewicht weiter sank. Wenn auch aus diesen Untersuchungen hervorgeht, dass das Cocain nicht als Sparmittel für Eiweiss oder Fett angesehen werden kann, so bestätigen diese Befunde doch andererseits die alte Vermutung, dass dem Cocain in höheren Dosen eine Einwirkung auf Stoffwechselvorgänge zugeschrieben werden muss, die geeignet erscheinen, zur Erklärung der Kachexie nach chronischem Gebrauch von grösseren Cocainmengen beizutragen. Im weiteren Verfolg der Untersuchungen über Stoffwechselveränderungen unter Cocain fand Kopziewski [26]) in Selbstversuchen, dass »ziemlich niedrige, nicht toxische« Cocaindosen ein deutliches Sinken der Kohlensäureausscheidung bewirkten.

Nach grossen Cocaindosen wurde bei Tieren und Menschen häufig Glykosurie beobachtet. Auch Pentosurie wurde bei Cocainisten gefunden (Luzzato [27])). Schear [28]) berichtet, dass

die bei Katzen gelegentlich beobachtete Hyperglykämie durch die zentrale Erregung verursacht würde; meist wurde eine geringe Hypoglykämie festgestellt. Ishii und Sakata [29]) fanden bei Durchströmungsversuchen an der Krötenleber, dass Cocain auf die Glycogenmobilisierung fördernd wirkt. Nakamura [30]) beobachtete, dass die Resorption von Wasser, Kochsalz, Traubenzucker, Aminosäuren und Fettsäuren im isolierten Kaninchendünndarm durch Cocainzusatz herabgesetzt wird — ein Befund, der in gewisser Weise die Beobachtungen von Underhill und Black betreffs der geringeren Ausnützung des Nahrungsfettes bei Cocaintieren erklärt. Hierher gehören auch die Untersuchungen Brockmeyers [31]), der fand, dass Serumlipase bereits durch sehr kleine Dosen von Cocain maximal gehemmt wird. Brockmeyer untersuchte auch verschiedene Organlipasen (Leberlipase, Nierenlipase, Erythrozytenlipase, Pankreaslipase) hinsichtlich einer Beeinflussung durch Cocain, doch erwiesen diese sich sämtlich als unempfindlich auch gegen stärkere Cocainzusätze. Von anderen Fermenten wurde nur noch die Hefeinvertase bezüglich einer Beeinflussung durch Cocain von Rona, Eweyk und Tennenbaum [32]) untersucht und eine Hemmung ebenso wie durch verschiedene andere Alkaloide gefunden. Zander [33]) fand, dass Cocain in Konzentrationen von 0,1—0,25 % einen fördernden Einfluss auf die Harnstoffbildung in der Leber in vitro hat. Unter täglichen Injektionen grosser Dosen (0,05 g) bei Kaninchen nimmt nach Maestro [34]) Körpergewicht, Harnmenge und Harnstoffausscheidung ab. Gleichzeitig steigt die Ausscheidung reduzierter Stoffe, und die normalerweise alkalische Reaktion des Harnes wird neutral oder sauer. Araki [35]), Underhill und Black fanden, dass nach Cocaingaben grosse Mengen von Milchsäure im Urin ausgeschieden werden. Fleischer (36) beobachtete, dass Cocain beim Phlorhizin-Diabetes des Hundes die Zuckerausscheidung vermindert. Nach Cervello und Girgenti [37]) wird bei hungernden Hunden die Menge des im Urin ausgeschiedenen Acetons herabgesetzt.

Bestimmungen des Grundumsatzes nach Cocainzufuhr ergaben, dass der Ruheenergieverbrauch steigt, doch ist wegen der motorischen Unruhe die Feststellung eines sicheren Ruhewertes schwierig (Thiel und Essig [38])). Nach den Untersuchungen von Herbst [39]), der mit der Douglas-Haldane'schen Methode arbeitete, fand sich nach der Einnahme von 0,05—0,1 g Cocain eine leichte Erhöhung des Grundumsatzes. Das Maximum der Steigerung

wird etwa 30 Minuten nach der Einnahme erreicht, nach einer Stunde ist die Wirkung meist abgeklungen. Gleichzeitig ist eine leichte Steigerung der Körpertemperatur und des Blutdruckes sowie eine Verstärkung der Atmung festzustellen. Der Energieverbrauch für kleinere Arbeitsleistungen ohne und mit Cocain wies nur geringe Unterschiede auf. Ein Einfluss des Cocains auf die quantitativen Verhältnisse des Gasstoffwechsels wird von Herbst für sehr unwahrscheinlich angesehen. In neueren Untersuchungen von Herbst [40]) konnten diese Befunde bestätigt werden. Untersuchungen über den Gewebsstoffwechsel ergaben nach Yamakita [41]), dass der Sauerstoffverbrauch des Gehirns durch Cocain fast auf das Doppelte erhöht wird, während der Blutstrom nicht so stark zunimmt. Nach Ahlgren [42]) übt Cocain auf die Gewebsatmung zerkleinerter Froschmuskeln, gemessen nach Thunbergs Methylenblaumethode, in geringen Konzentrationen eine fördernde, in höheren Konzentrationen eine hemmende Wirkung aus.

Aus allen angeführten Untersuchungsergebnissen scheint hervorzugehen, dass das Cocain in die Stoffwechselvorgänge des Organismus tiefer eingreift; doch genügt das bisherige Untersuchungsmaterial nicht, um etwas Näheres über die Wirkungsrichtung und über die Auswirkungen auf den gesamten Organismus auszusagen. Mit Veränderungen im Stoffwechsel könnte vielleicht auch die fiebererzeugende Eigenschaft des Cocains in Verbindung stehen, die allerdings meist als Folge einer Erregung wärmeregulierender Zentren angesehen wird (Poulsson l. c.). Mosso [43]) machte die interessante Beobachtung, dass Antipyrin keinen Einfluss auf die Cocainhyperthermie hat. Dadurch unterscheidet sich diese also scharf von der durch Wärmestich erzeugten Temperatursteigerung. Richet [44]) fand, dass beim Cocainfieber die Wärmeproduktion vermehrt ist. Bei diesem Cocainfieber kommt es zur Bluteindickung (Barbour [45])). Penneti [46]) fand nach Cocain eine echte Leukocytose mit Linksverschiebung und gleichzeitiger echter Lymphopenie, deren Maximum nach 6 Stunden auftrat und die 24—26 Stunden anhielt; gleichzeitig sank der Phagocytoseindex. Takutsuki konnte nach sehr kleinen Cocaindosen eine Verkürzung der Blutgerinnungszeit beim Kaninchen feststellen, dabei fand sich eine Zunahme von Thrombin und von Fibrinogen. Nach grossen Dosen war die Gerinnungszeit verlängert und der Thrombin- und Fibrinogengehalt des Blutes vermindert.

Die Frage nach der Wirkungsweise des Cocains auf den Stoffwechsel erscheint besonders wichtig, weil mit ihrer Aufklärung auch die Frage nach der Ursache und nach dem Wesen des Cocainismus und das Problem einer Cocaingewöhnung einer Erklärung näher gebracht werden könnte. Die chronische Cocainvergiftung hat bei Tieren als Hauptsymptom eine rapide Abmagerung zur Folge. Auch beim Menschen tritt neben gewissen psychischen und somatischen Leiden ein rasch eintretender körperlicher Marasmus auf, das Körpergewicht kann in wenigen Wochen um 20—30 % sinken. Für diesen raschen körperlichen Verfall fehlt bisher die Erklärung. Auch die Stoffwechsel-Untersuchungen haben, wie bereits erwähnt, keinen sicheren Anhaltspunkt für die Ursachen der Kachexie nach chronischem Cocaingebrauch ergeben. Ausserordentlich umstritten ist bis in die letzte Zeit hinein die Frage, ob es zu einer Gewöhnung an Cocain, etwa in ähnlicher Weise wie bei Morphin, kommen kann. Die überwiegende Menge von Forschern, die sich mit solchen Untersuchungen beschäftigten, gibt an, dass es zu keiner echten Gewöhnung an Cocain kommt, sondern dass im Gegenteil die Empfindlichkeit bei fortgesetztem Gebrauch zunimmt. Zwar ist ein Teil der Versuche so angestellt worden, dass beobachtet wurde, wie Tiere, die täglich eine gewisse toxische Cocaindosis erhielten, sich verhalten, sodass der Einwand möglich ist, dass die beobachtete gesteigerte Empfindlichkeit durch kumulative Wirkung bedingt sein könnte; jedoch trat zunehmende Empfindlichkeit auch dann ein, wenn mit minimalen Dosen begonnen und mit langsam ansteigenden fortgefahren wurde. Nach Poulsson (l. c.) sind allerdings beim Menschen in der Toxikologie so viele wohl beobachtete Fälle von Gewöhnung beschrieben worden, dass es nicht bezweifelt werden kann, dass der Mensch sich rasch an enorme Dosen gewöhnen kann. Auch Trier [47]) gibt an, dass Cocainisten zu recht hohen Dosen von mehreren Gramm kommen können. Doch sprechen tödliche Vergiftungen von Cocainisten dafür, dass eine Gewöhnung in der Art, wie sie vom Morphinismus bekannt ist, nicht besteht. Trier glaubt, dass die Art der Einnahme und damit die verschieden schnelle Resorption des Cocains sowie die verhältnismässig schnelle Hydrolyse zu wirkungsschwachen Abbauprodukten die Beurteilung der Frage ausserordentlich erschwert. Neuere sehr interessante Cocaindauerversuche an verschiedenen Tieren unternahm Tatum [48]). Eine Hündin von 10 kg erhielt 10 Monate lang 30 mg täglich subkutan —

eine Dosis, die anfangs eine kaum feststellbare Steigerung physischer und psychischer Erscheinungen hervorrief. Nach einer Woche bereits Steigerung der Stimulation, nach einem Monat bestand Ruhelosigkeit, Reizbarkeit, Pupillenerweiterung, Erwartung der Spritze. In den nächsten drei Monaten steigerten sich diese Symptome, vor allem erschien die Unruhe bis zur und die Befriedigung nach Verabfolgung der Injektion bemerkenswert. Allerdings wird die gleiche Aktivität auch durch Injektion physiologischer Kochsalzlösung erzeugt. Starker Gewichtsverlust durch die vermehrte körperliche Bewegung trat auf. Entziehungen wurden während des Versuchs mehrfach vorgenommen, stets ohne Abstinenzerscheinung. Nach 25 Monaten Versuchsdauer ist ein hoher Grad der Empfindlichkeit erreicht, es treten fast nach jeder Injektion Krämpfe auf. Bei drei anderen Hunden, die 2 Jahre in Versuch stehen, ist das Bild ein sehr ähnliches. Ein männlicher Makakus rhesus ist nach 30 mg täglich einen Monat lang physisch sehr aufgeregt, nach einem weiteren Monat besteht ausserdem Erregungszustand, Mydriasis und Respirationsverstärkung. Diese Symptome nehmen allmählich immer mehr zu bis zu klonischen Krämpfen. Bei anderen Affen waren die Erscheinungen ähnlich. Bei Kaninchen konnte Cocain bei Gaben von 40 mg nicht im Harn nachgewiesen werden, beim Hund gelegentlich nach 30 mg in Spuren. Die Empfindlichkeitssteigerung gegen Cocain hielt auch nach der Entziehung noch lange Zeit an. Tatum nimmt als Ursache hierfür eine grundsätzliche Funktionsänderung im Nervensystem an, wofür nach seiner Ansicht auch die erhebliche Reaktionssteigerung auf Ephedrin und eine geringere Beruhigung durch Morphin als bei normalen Hunden spricht. In völligem Widerspruch mit den Beobachtungen Tatums steht eine kürzlich erfolgte Mitteilung von Abe und Takebayashi [49]), nach der es diesen Autoren gelungen ist, bei langdauernder Zufuhr Hunde an Cocain zu gewöhnen, sodass normalerweise tödliche Dosen täglich gegeben werden konnten. Beim Kaninchen allerdings gelang in Uebereinstimmung mit Tatum eine Gewöhnung nicht, vielmehr kam es ebenfalls zu einer Steigerung der Empfindlichkeit, und der Tod erfolgte unter auch für das normale Tier letalen Dosen. Der Befund einer Cocaingewöhnung bei Hunden von Abe und Takebayashi ist fast die einzige Mitteilung einer Cocaingewöhnung bei Tieren überhaupt und steht nicht nur in Gegensatz zu den etwa gleichzeitigen (bereits erwähnten) sehr gründlichen Untersuchungen von Tatum (l. c.), sondern auch zu zahlreichen

älteren Literaturangaben, in denen ähnlich wie von Tatum keine Gewöhnung, sondern meist eine deutliche Steigerung der Empfindlichkeit bei chronischer Cocainverabfolgung an weissen Mäusen, Kaninchen, Meerschweinchen, Hunden und anderen Tieren beobachtet wurde (s. z. B. Ehrlich [50]), v. Anrep [51]), Wiechowski [52]), Grode [53]), Levy [54])). Von einer Gewöhnung des isolierten Froschherzens an Cocain berichtet Kochmann [55]), der fand, dass ein mit Cocainlösung beschicktes isoliertes Froschherz nach einiger Zeit stillsteht, sich dann aber wieder spontan erholt. Da sein Inhalt auf ein zweites Herz schädigend einwirkt, glaubt Kochmann, dass sich das erste Herz an die Giftlösung gewöhnt habe. Ferner beobachtete er, dass ein mit Cocainlösung vorbehandeltes Herz nach wiederholter Einbringung der gleichen Cocainlösung weniger empfindlich war. Schlossmann [56]) glaubt dagegen nachgewiesen zu haben, dass diese Abnahme der Cocainwirkung eine Folge von Zerstörung oder Adsorption des Giftes sei. Auch für den Menschen scheint eine Cocaingewöhnung nicht mit Sicherheit nachgewiesen zu sein. Die Schwierigkeit, eine Gewöhnung festzustellen, liegt hier zum grossen Teil darin, dass die Angaben über die tödlichen Dosen für den Menschen (und auch für die verschiedenen Tierarten) in ganz erheblichem Masse differieren (Poulsson l. c.), dass also möglicherweise eine ganz verschiedene individuelle Empfindlichkeit für Cocain besteht. Als Beweis für eine echte Gewöhnung gegen ein Gift darf man jedenfalls nur ansehen, wenn letale oder doch wenigstens schwere Krankheitserscheinungen hervorrufende Dosen von chronisch mit diesem Gift behandelten Individuen überstanden und mit leichten oder gar keinen Symptomen beantwortet werden. Allerdings sind Fälle bekannt, wo Menschen weit über der letalen Dosis liegende Mengen von Cocain vertrugen. So berichtet z. B. Ricci [57]) von einem Patienten, der nach der subkutanen Injektion von 1,25 g Cocain mit dem Leben davon kam. Es scheint, dass die Cocainempfindlichkeit in weitesten Grenzen von abnormer Empfindlichkeit bis zur Andeutung einer natürlichen Immunität schwankt. Nach Joel und Fränkel [58]) kommt auch das wichtige Charakteristikum für echte Gewöhnung, das Unwirksamwerden anfänglich wirksamer Dosen bei protahierter Verabfolgung des Giftes, bei Cocainisten nicht vor. Joel und Fränkel heben ausdrücklich hervor, dass ihnen von keinem ihrer untersuchten Fälle die Angabe gemacht wurde, dass eine Steigerung der Dosis nach einiger Zeit zur Erzielung des Cocaineffektes nötig gewesen sei.

Steigerungen der Dosis bei Cocainisten scheinen sich durch ein allmähliches Herantasten an die für das betreffende Individuum zur Erzielung des gewünschten euphorischen Effektes wirksamste Dosis zu erklären. Die Tatsache, dass von einzelnen Cocainisten eine weit über der sonst letalen Dosis liegende Cocainmenge genossen wird, braucht, wie erwähnt, nicht als unbedingter Beweis einer echten Gewöhnung angesehen zu werden, da nach Hildebrandt [59]) auch in diesen Fällen noch die Möglichkeit besteht, dass es sich um Menschen mit einer ganz besonders starken angeborenen Immunität handelt.

Ueber das Schicksal des Cocains im Organismus weiss man nur wenig, da der Nachweis dieses Giftes mit grossen Schwierigkeiten verbunden ist. Charakteristische Farbreaktionen fehlen, und die leichte Spaltbarkeit verlangt viele Vorsichtsmassregeln bei der Isolierung. Die Untersuchungen älterer Forscher vertreten fast alle die Anschauung, dass man im Tierversuch wenig oder nichts von dem in den Körper eingeführten Alkaloid wiederfindet; doch erwähnte bereits Moreno y Maiz 1868 [60]), dass der Urin eines Meerschweinchens, das 0,04 g Cocain erhalten hatte, eine cocainähnliche Wirkung hervorbrachte. Mussi [61]), der das Verfahren von Stas benutzte, fand 48 Stunden nach dem Tode eines Kaninchens, das 0,28 g Cocain. hydrochlor. pro kg erhalten hatte, Spuren des Alkaloids in Herz, Blut und Lunge. Nach Dragendorff [62]) fand sein Schüler Helmsing, dass die Resorption des Cocains sowohl vom Darmkanal wie vom subkutanen Gewebe aus sehr rasch erfolgt und dass das Blut der Versuchstiere so alkaloidreich wurde, dass es bei Fröschen Krämpfe hervorrief. Nach grossen Dosen fand sich Alkaloid in allen Organen, nach kleinen nur in der Leber und im Urin; ob die ausgeschiedene Base Cocain oder ein Spaltprodukt war, wird nicht entschieden. Wiechowski [63]) glaubt, dass Cocain im Organismus fast vollständig zerstört wird. Im Urin von Hunden konnte nach toxischen Dosen nur 5,1 % des verabreichten Alkaloids wiedergefunden werden, bei Kaninchen auch nach grössten Dosen nichts, ebenso war Ekgonin nicht nachzuweisen. Rifatwachdani [64]) fand nach subkutaner Injektion von 0,05 g Cocain. hydrochlor. bei Kaninchen 42—85 % des Alkaloids im Urin wieder, und auch bei längerer Berührung mit dem Gewebe schien eine beträchtliche Zerstörung nicht stattzufinden. Die Giftigkeit des Cocains nimmt indessen sehr stark ab, wenn es einige Zeit an der Applikationsstelle festgehalten wird. So fand z. B. Kohlhardt [65]), dass

intramuskuläre Injektion von 0,2 g Kaninchen im Laufe von 10 Minuten tötete. War aber die Extremität, an der die Injektion vorgenommen wurde, vorher abgeschnürt, so hing das Schicksal des Tieres davon ab, wie lange diese Abschnürung dauerte. Liess man den Schlauch eine Stunde oder länger liegen, so trat geringe oder keine Vergiftung ein. Selbst Dosen von 0,4 g Cocain waren nach einstündiger Abschnürung nicht mehr lebensgefährlich. Analoge Resultate erhielt Fischer [66]) bei subkutanen Injektionen unter Esmarch'scher Blutleere. Nach Rifatwachdani (l. c.) ist die Erklärung darin zu suchen, dass die Gewebe das Cocain sehr stark adsorbieren und es so langsam abgeben, dass keine akute Vergiftung entsteht.

Das Unwirksamwerden von Cocain, welches eine Zeitlang mit tierischem Gewebe in Kontakt war, wurde von Bier und von Sano [67]) als Folge einer chemischen Zersetzung angesehen. Storm van Leeuwen und Eerland [68]) fanden ebenfalls, dass die Wirkung von Cocainlösungen abnimmt durch Zusatz von Serum, Hirnsubstanz, ätherischem Extrakt von getrocknetem Katzenhirn oder Lecithin. Doch wird diese Hemmung der Cocainwirkung nicht durch eine chemische Zersetzung des Cocains, sondern durch eine physikalische Bindung verursacht. Aus einem solchen Gemisch, das eine verminderte Cocainwirkung aufweist, kann durch Extraktion mit Salzsäure und Alkohol alles Cocain in wirksamer Form zurückgewonnen werden. Der Schmelzpunkt dieses Cocains lag in der Nähe normaler Werte. Regnier und Valette [69]) fanden, dass die Fixierung von Cocain. hydrochlor. an Nervenfasern innerhalb von 2 Stunden vollständig ist. Am Tierkohlemodell und an Nervenstückchen entspricht diese Fixierung der Freundlich'schen Adsorptionsisotherme. Mit der Bindung von Cocain an Serum und Organkolloide beschäftigten sich in allerletzter Zeit Abe und Takebayashi [70], [71]). Sie fanden, dass ähnlich wie beim Morphin die Bindungsfähigkeit der Gewebe und des Serums für Cocain bei den einzelnen Tierarten verschieden ist. Durch die Feststellung des Koeffizienten der Bindungsfähigkeit des Cocains an das Gewebe und der Bindung des Cocains an das Serum glauben sie eine Erklärung für das unterschiedliche Verhalten verschiedener Tierarten gefunden zu haben. Bei toleranteren Tieren ist der Koeffizient kleiner, meist infolge einer höheren Affinität des Serums zum Cocain. So fanden sie z. B., dass auch bei an sonst tödliche Cocaindosen gewöhnten Hunden (s. o.) der Teilungskoeffizient kleiner geworden war, der an sich

schon niedriger ist als bei Kaninchen, die sich nicht an Cocain gewöhnen lassen. So interessant diese Versuche sind, so bedürfen sie doch wohl noch der Nachprüfung, zumal es, wie erwähnt, anderen Untersuchern niemals gelang, Hunde an Cocain zu gewöhnen.

Aus den angeführten Untersuchungsergebnissen geht hervor, dass unsere Kenntnisse über das Schicksal des Cocains im Organismus und über seine Ausscheidung noch lückenhaft sind. Zum grossen Teil liegt es daran, dass der chemische Nachweis des Cocains, wie erwähnt, schwierig ist, dass z. B. das Ausschüttelungsverfahren mit nachfolgender Titration der Cocainbase kompliziert, nicht genau genug ist und besonders für klinische Zwecke daher wenig geeignet erscheint. Viel empfindlicher und auch einfacher in der Ausführung sind die Reaktionen, die sich auf die Identifizierung der mit Hilfe der Sublimationsmethode gewonnenen Cocainkristalle stützen (Wagenaar [72]), Klein und Sonnleiter [73]). Auf die Bedeutung der Sublimation gerade für die Erforschung pharmakologischer Fragen wiesen E. und J. Keeser [74]) hin, die eine Reihe von Alkaloiden, welche Kaninchen intravenös injiziert worden waren, zurückgewinnen und die durch Sublimation erhaltenen Kristallformen durch mikrochemische Reaktionen identifizieren konnten. Mit Hilfe dieser Methode können ausserordentlich kleine Mengen von Giften, ihre Verweildauer und ihre qualitative Verteilung im Organismus nachgewiesen werden.

Es sollen daher jetzt die Versuche geschildert werden, die unternommen wurden, um die Eignung der Sublimationsmethode für den Nachweis des Cocains im Urin und den Organen zu prüfen. Als Vorversuch wurde mit Cocain. hydrochlor. versetzter Urin mit Natriumbicarbonat alkalisch gemacht und mit Benzol ausgeschüttelt. Das Benzol wurde dann abgelassen, filtriert, auf der Heizplatte verdampft und dann der Rückstand wieder mit einigen Tropfen Benzol aufgenommen.

Der in Benzol gelöste Rückstand wurde nach Verjagen des Benzols der Sublimation unterworfen. Es entstanden auf dem Objektträger tröpfchenförmige Beschläge, daneben Nadeln und prismatische Kristalle. Als Sublimationstemperatur erwiesen sich 80—100 ° und als Sublimationsdauer 1—1½ Stunden am günstigsten. Noch deutlicher war die Kristallbildung, wenn die Sublimate 1 bis 2 Tage nach Beendigung der Sublimation liegen blieben. Die Kristalle konnten als Cocainkristalle dadurch identifiziert werden,

dass reines Cocain unter denselben Sublimationsbedingungen dieselben Sublimatformen zeigte. Ausserdem versuchten wir noch die Sublimate mikrochemisch als Cocain zu charakterisieren. Hierbei zeigten sich grosse Schwierigkeiten. Die Kristalle färbten sich entweder nicht oder wurden von der Farbe aufgelöst. Nahmen sie aber die Farbe an, waren sie meistens von der Umgebung nicht scharf genug zu unterscheiden. Goldchloridfärbung erwies sich jedoch als geeignet. (Siehe auch Klein und Sonnleitner, l. c.). Die durch die Sublimation erhaltenen Cocainkristalle wurden mit einem Tropfen einer Goldchloridlösung versetzt (Tropfpipette), und der Objektträger über der kleinen Flamme eines Bunsenbrenners etwas erwärmt. Bei der mikroskopischen Untersuchung fanden sich gelbgrüne Nadeln. Es bedurfte jetzt noch der Feststellung, ob die Goldchloridfärbung für Cocain spezifisch ist oder nicht, d. h. auch mit anderen Alkaloiden eine Farbreaktion eingeht. Eine Reihe Alkaloide kamen zur Untersuchung wie Scopolamin, Coffein, Theobromin, Atropin, Morphin usw. Von vornherein schieden diejenigen aus, die sich nicht in Benzol lösen. Atropin und Coffein waren in Benzol löslich. Atropinkristalle gaben keine Färbung mit Goldchlorid. Coffein gab mit Goldchlorid unter Zusatz von Salzsäure gelbe Nadeln in Büschelform. Nun wurden Cocainkristalle unter Zusatz von Salzsäure gefärbt. Die Kristalle lösten sich jedoch auf. Die Goldchloridfärbung ist also demnach bezüglich der Färbung und des Ausschlusses einer Verwechslung mit anderen Alkaloiden als die sicherste anzusehen.

Zusammenfassend noch einmal kurz den Gang der Untersuchung: Im Scheidetrichter wird der mit Natriumbicarbonat alkalisierte Harn mit Benzol durchgeschüttelt und die Benzolphase nach Ablassen des Urins filtriert. Das Filtrat gelangt auf der Heizplatte unter dem Abzug zum Verdampfen. Der in einigen Tropfen Benzol wiederaufgelöste Rückstand wird nun der Sublimation unterworfen. Die Sublimate können dann mit Goldchlorid gefärbt und mikroskopisch identifiziert werden. Diese Methode wurde in folgenden Versuchen angewendet: Ein Kaninchen erhielt durch subcutane Injektion 20 mg Cocain. hydrochlor. Um den 24-Stundenurin aufzufangen, kam das Tier in den Stoffwechselkäfig. Mit Hilfe der Sublimation und der Färbung mit Goldchlorid liessen sich aus dem Harn Cocainkristalle gewinnen. Auch ein Selbstversuch, bei dem 10 mg Cocain. hydrochlor. per os genommen wurden, bestätigte, dass der Nachweis des Cocains mit dieser Methode gelingt. Wie aus den vorhergehenden Ver-

suchen bereits ersichtlich ist, können auf diese Weise noch ausserordentlich kleine Mengen von Cocain nachgewiesen werden. Um die Empfindlichkeit der Methode festzustellen, wurden folgende Cocainlösungen verschiedener Konzentration hergestellt:

Lösung I.
0,01 Coc. hydrochlor. / 100 Aq. dest.

Lösung II.
10 ccm Lösung I / 100 Aq. dest. (0,001 %).

Lösung III.
10 ccm Lösung II / 100 Aq. dest. (0,1 mg %).

Lösung IV.
10 ccm Lösung III / 100 Aq. dest. (0,01 mg %).

Lösung V.
10 ccm Lösung IV / 100 Aq. dest. (0,001 mg %).

Von diesen Lösungen wurden jedesmal 10 ccm alkalisiert, mit Benzol eingeschüttelt, die Benzolphase eingedampft und der Rückstand der Sublimation unterworfen. Aus Lösung V, die nur noch 1/10000 mg Cocain in 10 ccm enthielt, konnten noch Cocainkristalle erhalten werden. Die Jodsäureprobe, die sich von dem bisher bekannten als die beste erwiesen hat, weist nach Vitali [75]) noch 0,05 mg Cocain nach. Demnach dürfte diese neue Methode allen anderen Nachweisen bezüglich ihrer Empfindlichkeit überlegen sein.

Mit ihrer Hilfe war auch die Möglichkeit gegeben, Versuche über die Resorption des Cocains, seine Verteilung im Organismus und Dauer der Ausscheidung auszuführen.

Einem Kaninchen wurden 10 mg Cocain. hydrochlor. intravenös injiziert. Diese Menge reicht also fast an die letale Dosis, die für Kaninchen in der Literatur mit 0,014 g pro kg angegeben wird, heran. Von Interesse war es nun, festzustellen, wie lange das Cocain sich im Blut vorfand und wann es verschwunden war. Aus diesem Grunde wurden dem Tier aus der Ohrvene stündlich 2 ccm Blut entnommen. Das sofort mit Aq. dest. haemolysierte Blut wurde mit Natriumbicarbonat alkalisiert, mit Benzol kräftig ausgeschüttelt, die Benzolphase zum Verdampfen gebracht und der in Benzol wieder aufgenommene Rückstand sublimiert. Vier Stunden nach der Injektion konnte noch Cocain nachgewiesen werden. Eine Stunde später war aber dann im Blut keine Spur des Alkaloids mehr festzustellen. Wohl aber fanden sich 12 Stunden nach der Injektion wieder die typischen Cocainkristalle. Es

wurde nun bei einigen weiteren Kaninchen nach dem Verbleib des Cocains in den verschiedenen Organen gesucht.

Einem Kaninchen wurden subkutan 10 mg Cocain. hydrochlor. injiziert. 12 Stunden nach der Einspritzung wurde das Tier durch Entbluten getötet. Der Reihe nach kamen dann Leber, Milz, Lunge, Niere, Herz, Grosshirn, Kleinhirn und Muskel zur Untersuchung. Die Organe wurden in einer Reibeschale mit geglühtem Sand fein zerrieben, mit Natriumbicarbonat alkalisch gemacht, mit Benzol im Scheidetrichter ausgeschüttelt, das Filtrat eingedampft und sublimiert. In Leber, Lunge und Herz fanden sich Cocainkristalle, in den übrigen Organen dagegen nicht.

Ein anderes Kaninchen erhielt 5 mg Cocain. hydrochlor. intravenös und wurde dann 15 Stunden später durch Entbluten getötet, also zu einer Zeit, wo das Cocain sich mit grosser Wahrscheinlichkeit auf dem Wege der Ausscheidung befand. Fast alle Organe waren diesmal bei der Untersuchung von Cocain frei, nur in der Leber und in der Niere fanden sich geringe Spuren des Alkaloids. Zum Schluss wurden noch einige Versuche über die Dauer der Ausscheidung von Cocain bei Kaninchen vorgenommen. Es wurde wiederum 10 mg Cocain. hydrochlor. subkutan injiziert. Es zeigte sich, dass während 72 Stunden nach dieser einmaligen Injektion das Cocain im Harn nachweisbar war. Noch später vorgenommene Untersuchungen hatten ein negatives Ergebnis.

Zusammenfassung.

1. Es wurden unsere heutigen Kenntnisse über die Pharmakologie des Cocains zusammengefasst.

2. Es wird eine Methode beschrieben, mit der es gelingt, noch 1/10 000 mg Cocain nachzuweisen, und die es ermöglicht, Ausscheidung und Ablagerung des Cocains in den Organen zu verfolgen.

3. Vier Stunden nach Injektion von 10 mg Cocain hydrochlor. war Cocain noch im Blut von Kaninchen vorhanden. Eine Stunde später verschwand es, um nach 12 Stunden im Blut wieder zu erscheinen.

4. Bei einem 12 Stunden nach der subkutanen Injektion von 10 mg Cocain. hydrochlor. getöteten Kaninchen fand sich Cocain in der Leber, in der Lunge und im Herzen.

5. Bei einem anderen Kaninchen, das 5 mg Cocain. hydrochlor. intravenös erhalten hatte, wurde 15 Stunden später nur in der Leber und in den Nieren Cocain gefunden.

6. Bei einem weiteren Kaninchen wurde die Ausscheidung des Cocains im Harn nach einmaliger subkutaner Injektion von 10 mg verfolgt; 72 Stunden lang konnte Cocain im Urin nachgewiesen werden.

Am Schlusse meiner Arbeit möchte ich Herrn Prof. Keeser für die Ueberlassung des Themas und für seine Anregungen bei Anfertigung derselben, Herrn Dr. Oelkers für die Korrektur meinen Dank aussprechen.

Literatur.

1. Dragendorff: Die Heilpflanzen. Stuttgart 1898 S. 191.
2. Tschudi: Peru, Reiseskizzen. St. Gallen 1846 Bd. 2.
3. Pöppig: Reise in Chile, Peru und auf dem Amazonenstrom. Leipzig 1836 Bd. 2.
4. Niemann: Vierteljahrsschrift für prakt. Pharmazie 9, 489 (1860).
5. Lossen: Annalen der Chemie und Pharmazie 132, 352 (1865), 133, 351 (1863).
6. Willstätter in Starkenstein-Rost-Pohl: Lehrbuch der Toxikologie. Berlin 1929 S. 409.
7. Poulsson in Heffters Handbuch der exper. Pharm. II 1. Berlin 1920.
8. Albertoni: Arch. f. d. ges. Physiologie 48, 307 (1890).
9. Wöhler: Neues Repetitorium für die Pharmazie IX 261 (1860).
10. Koller: Wiener med. Blätter 1884, 1276.
11. Braun: Arch. f. klin. Chir. 57 H. 2 (1898); Die Lokalanästhesie 1905 S. 89.
12. Heinze: Virchows Arch. 153, 512 (1898).
13. Torsellini: Annali di Chim. med. Farmaceutica 1885, 183; Jahresber. üb. d. Fortschr. d. Med. 1885 I 455.
14. Korts: Zentralblätter f. klin. Medizin 1886, 793.
15. Langley u. Dickinson: Journ. of Physiol. XI 509 (1890).
16. Franck: Arch. d. Physiol. V (IV) 562 (1892).
17. Langlois u. Richet: Arch. d. Physiol. (V) 1, 181 (1899).
18. Waddell: Journ. of exper. Pharmacol. and Therap. IX 421 (1917).
19. Pachou et Moulin: Compt. redn. d. la sceance de Biol. 1898 566.
20. Ehrlich: Deutsche med. Wochenschr. 1890, 717.
21. Mosso: Arch. f. d. ges. Physiol. 47, 553 (1890).
22. Berthold: Zentralblätter f. d. med. Wissensch. 23, 146 (1885).
23. Piccini: Bull. d. science med. Bologna 10, 157 (1922), ref. in Ber. üb. d. ges. Physiol. u. exper. Pharm. 16, 154 (1923).
24. Herbst: Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. 157, 131 (1930).
25. Underhill u. Black: Journ. of Biol. Chemistry 11, 234 (1912).
26. Kopziewsky. Arch. f. d. ges. Physiol. 163, 247 (1916).
27. Luzzato: Zit. n. Ref. in Arch. ital. de Biol. 38, 485 (1902).
28. Schear: Amer. Journ. of Physiol. 38, 369 (1915).
29. Ishii u. Sakata: Japan. Journ. of Med. Science IV Pharmacology V 2 S. 40 1931.
30. Nakamura. Tohoku Journ. of exper. Med. V 29 1924.
31. Brockmeyer: Klin. Wochenschr. 1924 S. 814 u. S. 1526.
32. Rona, v. Eweyk u. Tennenbaum: Biochem. Zeitschr. 144, 490 (1924).
33. Zander: Zit. n. Chem. Zentralbl. 1912 II 797.
34. Maestro: Lo Sperimentale 58, 599 (1904).
35. Araki: Zeitschr. f. physiol. Chemie 15, 546 (1891).

36. Fleischer: Deutsch. Arch. f. klin. Med. 42, 82 (1887).
37. Cervello u. Girgenti: Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 76, 118 (1914).
38. Thiel u. Essig: Arb. Physiol. 3, 287, 1930.
39. Herbst: Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 157, 131 (1930).
40. Herbst: Arch. Physiol. IV. 203 1931.
41. Yamakita: Tohoku Journ. of exper. Med. III 496 (1922).
42. Ahlgren: Klin. Wochenschr. III 667 (1924).
43. Mosso: Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 26, 316 (1890)
44. Richet: Compt. rend. de la Scienc. de Biol. 1885 (15. Juni).
45. Barbour: Journ. of Pharmacol. d. exp. Therap. 29, 427 (1926).
46. Penneti: Biochem. e therap. sperin. 13, 243 (1926).
47. Trier: Die Alkaloide. 1931.
48. Tatum: Journ. of Pharm. 36, 401 (1929).
49. Abe u. Takebayashi: Japan. Journ. Med. Sci IV, Pharmacol V 34 (1930).
50. Ehrlich: Deutsche Med. Wochenschr. 1890 717
51. v. Anrep: Pflüg. Arch. 21, 69 (1880).
52. Wiechowski: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 46, 155 (1901).
53. Grode: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 67, 172 (1912).
54. Levy: Diss. Berlin 1913.
55. Kochmann: Pflüg. Arch. 190, 158 (1921).
56. Schlossmann: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 102, 348 (1924).
57. Ricci: Deutsche Med. Wochenschr. 1887 894.
58. Joel u. Fränkel: Ergebn. inn. Med. 25 1924; Therapie d. Gegenwart 1923.
59. Hildebrandt: in Bergmann, Handb. d. norm. u. pathol. Physiol. Bd. 13 S. 867 (1929).
60. Moreno y Maiz: Thèse de Paris 1868.
61. Mussi: Jahresber. d. Pharmazie 1888 533.
62. Dragendorff: Die gerichtlich-chem. Ausmittelung von Giften. Göttingen 1905 S. 208.
63. Wiechowski; Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 46, 155 (1901).
64. Rifatwachdani: Biochem. Zeitschr. 54, 83 (1913).
65. Kohlhardt: Verhandl. d. deutsch. Ges. f. Chir. 30, 644 (1901).
66. Fischer: Monatshefte f. prakt. Tierheilkunde 15, 145 (1904).
67. Sano: Pflüg. Arch. 120, 367 (1907).
68. Storm von Leeuwen u. Eerland: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 38, 287 (1920).
69. Regnier u. Vallette: Compt. ren. d. acad. Science d. Paris 190, 1453 (1930).
70. Abe u. Takabayashi: Jap. Journ. Med. Scienc. IV. Pharmacol. V 34 (1930).
71. Takabayashi: Ebenda V 32 (1930).
72. Wagenaar: Pharmac. Weekb.l 1930 I 229.
73. Klein u. Sonnleitner: Oesterr. botan. Zeitschr. 76, 263 1927.
74. E. u. J. Keeser: Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 147, 360 (1927).
75. Vitali in Meyer: Cocainismus S. 27.

Lebenslauf.

Am 8. Juni 1906 wurde ich als Sohn des Polizeimeisters Josef Krolls in Hamborn/Rhein geboren. Nach vierjährigem Besuch der Volksschule kam ich Ostern 1917 auf das Reformrealgymnasium zu Hamborn/Rh. und bestand dort am 10. März 1926 die Reifeprüfung. Ab Sommersemester 1926 studierte ich ununterbrochen auf den Universitäten Freiburg, Münster und Rostock.